Aus der Universitäts-Frauenklinik Göttingen.
Direktor: Prof. Dr. H. Martius.

Untersuchungen über die Genauigkeit von Hämoglobinmessungen unter den Bedingungen der Praxis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät der Georg-August Universität

zu Göttingen

vorgelegt von

Hildegard Kalmus

aus Halberstadt.

Verlag Carl Nieft, Bleicherode am Harz

1939

Dekan: Professor Dr. Stich
Berichterstatter: Professor Dr. Martius

Tag der mündlichen Prüfung: 11. September 1939.

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre
im Verlag Carl Nieft, Bleicherode a. H., erschienen

Meiner Mutter!

Inhalt.

Seite

Einleitung. 5

A. Bestimmung der Meßgenauigkeit durch Untersuchung der Fehlerquellen. 6

Beschreibung der Apparatur. 6

1. Fehler durch ungenaues Pipettieren und durch Schwankungen in der Blutzusammensetzung trotz Entnahme aus der gleichen Körperstelle. 7
2. Einfluß der Reaktionsgeschwindigkeit von Blut und Salzsäure auf die Meßgenauigkeit. 8
3. Einfluß der Temperatur der benutzten Lösungen auf den, nach einer bestimmten Zeit abgelesenen Hämoglobin-Wert. . . . 10
4. Einflüsse der Salzsäure-Konzentration auf den Hämoglobin-Wert. 12
5. Tagesschwankungen. 14
6. Einfluß körperlicher Anstrengung auf den Hämoglobin-Wert. . 15

Abschätzung des möglichen Gesamtfehlers. 15

Diskussion der Arbeit von Möhring und Witte. 16

B. Untersuchung der Wirkung von Wärmereizen auf den Hämoglobin-Spiegel. 16

1. Wirkung einer Kurzwellenbehandlung auf den Hämoglobin-Wert. 16
2. Heiße Bäder. 17

C. Bestrahlungen von Carzinom-Patientinnen mit der Lampe nach Lönne und Witte und deren Wirkung auf den Hämoglobin-Spiegel. 18

Zusammenfassung. 20

Einleitung.

In einer Arbeit über die Wirkung sichtbaren und infraroten Lichtes von sonnenähnlicher Intensität haben Möhring und Witte gefunden, daß man durch derartige Bestrahlung erhebliche Hämoglobinsteigerungen erzielen kann. Nach 6 Bestrahlungen an aufeinanderfolgenden Tagen von ½—1 stündiger Dauer ergab sich ein durchschnittlicher Hämoglobin-Anstieg von 6,7%. Bei einer erneuten Durchsicht der Arbeit ergab sich, daß von 19 bestrahlten Kranken 14 einen durchschnittlichen Hämoglobin-Anstieg zeigten von 7,8%. Der mittlere Fehler betrug ± 1,28%. Von 14 bestrahlten gesunden Personen reagierten alle mit einer Hämoglobin-Vermehrung von durchschnittlich 9,3% bei einem mittleren Fehler von ± 1,27%. Außerdem fand sich bei 5 ausgebluteten Patienten ein Anstieg von 28,3% im Mittel. Es ist zu betonen, daß es sich bei den letztgenannten 5 Personen wohl teilweise um einen natürlichen Regenerationsvorgang handelte, während bei den übrigen — Gesunden und Kranken — ohne die Lichtwirkung schwerlich ein derart rascher Hämoglobin-Anstieg stattgefunden hätte.

Die Ursache des Hämoglobin-Anstiegs ist bisher wenig geklärt. Die genannten Autoren konnten jedoch zeigen, daß ein nennenswerter Hämoglobin-Anstieg nur dann stattfindet, wenn man das Licht möglichst senkrecht zur Hautoberfläche einstrahlt, sodaß es in größere Tiefe eindringt.

Macht man das Licht der gleichen Bestrahlungslampe diffus und vermindert dadurch seine Tiefenwirkung, so bleibt der Hämoglobin-Effekt trotz gleicher Oberflächenintensität aus. Ebenso liefert eine Bestrahlung mit infrarotem Licht von mehr als 1300 μμ Wellenlänge, von dem man weiß, daß es bereits in der Haut stecken bleibt, keinen Hämoglobin-Anstieg. Es ist daher anzunehmen, daß es sich um einen Effekt handelt, der nicht an der Oberfläche, sondern in etwas tiefer gelegenen Schichten des Körpers ausgelöst wird. Ungeklärt bleibt die Frage, ob es sich um eine spezifische Lichtwirkung oder um einen Wärmeeffekt handelt.

In mündlichen Diskussionen über die oben genannte Arbeit war nun immer wieder die Frage nach der Genauigkeit der Hämoglobin-Messung aufgetaucht. Zum Teil ging man so weit, die Realität des von Möhring gefundenen Hämoglobin-Effektes überhaupt anzuzweifeln, da man die von ihm gefundenen Hämoglobin-Differenzen nicht garantieren könne. Wenn auch darauf sofort zu erwidern ist, daß rein zufällig wohl schwerlich 33 von den 38 Versuchspersonen Möhrings einen bleibenden Hämoglobin-Anstieg zeigen würden, so war es doch erwünscht, zur Verteidigung der Untersuchungen eine genaue Prüfung der Fehlerquellen vorzunehmen.

Angesichts der ausgedehnten Hämoglobin-Literatur könnte hier der Eindruck entstehen, als ob längst Bekanntes noch einmal untersucht werden soll. Demgegenüber ist zu sagen, daß sich die Angaben der Literatur, soweit sich

feststellen ließ, meist auf Absolutbestimmungen des Hämoglobins oder auf Sonderfälle beziehen, oder daß doch der quantitative Teil nicht recht befriedigt. Ferner erwiesen sich die Gebrauchsanweisungen zu vorhandenen Hämometern als unzureichend und endlich interessierten natürlich in diesem Zusammenhang die speziell an der Göttinger Frauenklinik benutzten Apparate.

Zur Abgrenzung des vorliegenden Themas gegen vorhandene Arbeiten sei noch gesagt, daß es sich hier um die Feststellung handelt, mit welcher Genauigkeit eine Messung der Hämoglobin-Vermehrung bezw. Verminderung (also nicht etwa eine Absolutbestimmung) an Versuchspersonen durchführbar ist, die entsprechend den Bedingungen der Praxis ein leidlich normales Leben führen, also weder unter extrem unregelmäßige noch unter extrem gleichmäßige Bedingungen gebracht werden.

Es interessiert nicht, welche Änderungen der Meßwerte man z. B. durch Verabfolgung großer Trinkmengen erzielen kann. Es interessiert auch nicht, welche Differenzen man findet, wenn man den Blutstropfen bald aus der Fingerbeere des gehobenen, bald aus der des gesenkten oder gestauten Armes usw. entnimmt, oder ob man den 1. oder den 10. Blutstropfen der Einstichstelle entnimmt, sondern man wird bei Untersuchungen der Praxis, wie Möhring sie machte, selbstverständlich den Blutstropfen immer möglichst in der gleichen Weise entnehmen, und die Frage ist, wie groß in diesem Fall die relative Meßgenauigkeit wird. Es ist hier auch, wie schon erwähnt, nicht so sehr wichtig, den „Absolutwert" des Hämoglobins bis auf ganz wenige Prozente genau zu finden, denn nicht auf diesen kommt es an, sondern darauf, welche Änderungen des Hämoglobin-Spiegels durch Licht- oder Wärmereize erzielt werden.

Im Zusammenhang mit vorstehenden Untersuchungen sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden, ob die von Möhring beobachtete Hämoglobin-Vermehrung auf einem spezifischen Lichtreiz beruhte, oder ob der gleiche Effekt auch durch eine einfache Wärmebehandlung mit Kurzwellen-Diathermie oder heißen Bädern erzielt werden konnte. Endlich war noch die Reaktionsfähigkeit von Carcinom-Patienten gegenüber den Lichtbestrahlungen zu prüfen.

A. Bestimmung der Meßgenauigkeit durch Untersuchung der Fehlerquellen.

Beschreibung der Apparatur.

Die Apparate, die zur Hämoglobin-Messung benutzt wurden, waren die Hämometer der Firmen Hellige/Freiburg und Zeiß-Ikon/Berlin. Das erste ist geeicht auf einen Normal-Hämoglobin-Gehalt von 17 g Hämoglobin in 100 ccm Blut, auf Grund der Arbeiten von Authenrieth und Dörner über die Bestimmung der absoluten Mengen im Menschenblut. Die Methode beruht auf demselben kolorimetrischen Prinzip wie der Sahli'sche Apparat. Eine bestimmte Menge Blut wird mit einer bestimmten Menge Salzsäure gemischt und dann dieses Gemisch solange mit Wasser verdünnt, bis Farbgleichheit mit dem Standardvergleichsröhrchen besteht.

Praktisch gelingt diese Einstellung auf Farbgleichheit nur bis auf einen gewissen kleinen Unterschied, der vom Auge nicht mehr wahrgenommen wird.

Nach Messungen von Helmholtz vermag das Auge noch eine Helligkeitsdifferenz von etwa 1/120 sicher festzustellen. Entscheidend ist dabei nach Helmholtz, daß die Trennlinie zwischen den zu vergleichenden Farben bei Einstellung auf Gleichheit praktisch unsichtbar wird. Dadurch steigt die Größe der Vergleichsmöglichkeit um ein Drittel bis zur Hälfte. Breite Trennungslinien, wie sie z. B. bei dem Sahli-Hämometer vorhanden sind, steigern den Meßfehler um mehrere Prozent. Das alte Sahli-Hämometer muß daher mit Hilfe eines Hüfner-Prismas oder einer ähnlichen Vorrichtung abgelesen werden, die den Trennungsstrich zum Verschwinden bringt. Bei dem Hellige-Apparat ist von vornherein dafür gesorgt, daß die Trennlinien praktisch verschwinden.

Der Zeiß-Ikon-Apparat ist konstruiert nach den Angaben von Authenrieth und Königsberger und eignet sich auch zur Bestimmung von Eisen im Blut, Indikan und Kreatinin im Harn. Er hat den Vorzug, daß keine Verdünnung mit Wasser zu erfolgen braucht, bei der leicht ein Wasserüberschuß zugegeben und damit das Ergebnis falsch wird. Bei ihm wird eine bestimmte Menge Blut mit einer bestimmten Menge Salzsäure gemischt. Nach 5 Minuten wird die Helligkeit des Gemisches mit der eines ringförmigen Farbkeils verglichen. Darauf wird an einer Skala der vorhandene prozentuale Gehalt an Hämoglobin zum zugrunde liegenden Normalwert von 16 g/100 ccm abgelesen. Es kann also durch Verschieben des Keils die Richtigkeit der Messung jederzeit nachgeprüft werden.

1. Fehler durch ungenaues Pipettieren und durch Schwankungen in der Blutzusammensetzung trotz Entnahme aus der gleichen Körperstelle.

Es wurden hierzu derselben Person an der gleichen Körperstelle 3—5 mal mit einigen Minuten Abstand mit der Hämoglobin-Pipette Blut entnommen und mit den beiden beschriebenen Apparaten das Hämoglobin gemessen. Die Ablesung der Instrumente erfolgte stets 5 Minuten nach Mischung des Blutes mit der Salzsäure. Das Ergebnis zeigt nachhstehende Tabelle I.

Tabelle I.

Messung	Patient. a	Hellige b	c	d	e	f	Zeiß-Ikon g	h
1	110	77	82	107	105	94	104	100
2	117	79	82	106	104	95	103	101
3	115	75	83	105	104	96	105	101
4	115	80	81	—	103	—	100	101
5	115	79	—	—	100	—	105	102
Mittelwert %	114,5	78	82	106	103,2	95	103,4	101
Mittlerer Fehler der Einzelmessg.	± 3%	2%	0,8%	1%	1,92%	1,92%	2,07%	0,7%
Durchschnitt d. mittl. Fehlers d. Einzelmessg.:			± 2%				± 2,02%	

Obwohl bei allen Messungen möglichst exakt pipettiert und abgelesen wurde, zeigt die Tabelle doch wechselnde Werte. Die Fehler, die

1. durch ungenaues Pipettieren,
2. durch ungenaues Ablesen,
3. durch dauernde geringe Schwankungen in der Blutzusammensetzung,

entstehen, fälschen die Einzelmessungen, wie die Tabelle I zeigt, durchschnittlich um $\pm$ 2%.

2. Einfluß der Reaktionsgeschwindigkeit von Blut und Salzsäure auf die Meßgenauigkeit.

Wichtig war nun ferner zu untersuchen, welchen Einfluß die Wartezeit von der Mischung des Blutes mit Salzsäure bis zur Verdünnung mit Wasser bzw. bis zur Ablesung (Z-Ik) des Hämoglobin-Wertes auf den Meßfehler hat. Wie aus Versuchen von Schulten hervorgeht, ist die Bildung des salzsauren Hämatins erst nach 30 Minuten abgeschlossen, nach Naegeli nach 15 Min. In den ersten Minuten ergibt sich nach Sahli durch eine Verspätung der Ablesung um 10—15 Sekunden ein Fehler von 2%. Die Forderung, die Schulten stellt, nämlich die Einhaltung einer bestimmten Wartezeit, in der sich die Bildung des Hämatins vollzieht, wird in der Praxis oft nicht genügend berücksicht. In einem Beschluß der deutschen Gesellschaft für innere Medizin betr. Standardisierung der Hämoglobin-Bestimmungsmethoden wurde gefordert, daß bei den Meßinstrumenten stets genau anzugeben ist, wieviel Zeit zwischen Mischung und Verdünnung der Blutsalzsäurelösung bzw. Mischung und Ablesung verstreichen muß, um die in der Eichung angegebenen Werte zu erhalten.

Wie sich das Nichteinhalten dieser Forderung speziell bei unseren Apparaten auswirkt, zeigen die Messungen der Tabelle II.

Tabelle II.

Hellige		Zeiß-Ikon	
Ablesung:			
1. nach 1 Min.	2. nach 2 Min.	3. nach 5 Min.	4. nach 10 Min.
95	105	103	109
98	104	104	105
98	104	105	109
95	103	100	106
95	100	105	110

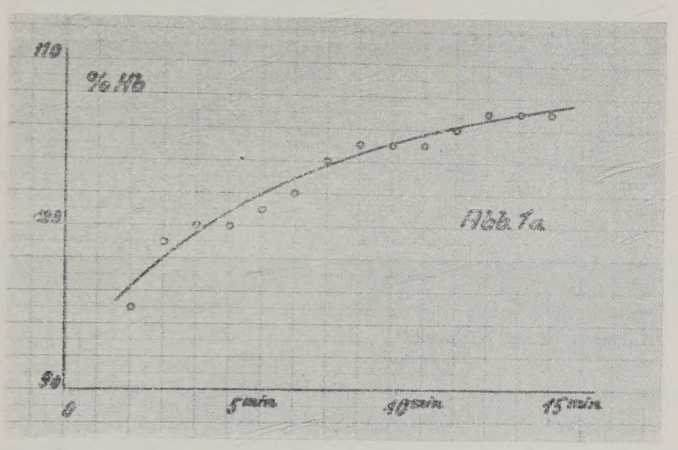
Der Mittelwert beträgt demnach für

Hellige 1 = 96,
Hellige 2 = 103,2,
Zeiß-Ikon 3 = 103,4,
Zeiß-Ikon 4 = 107,8.

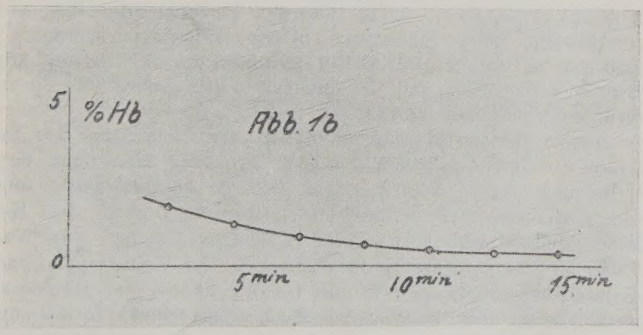
Das ist für Hellige zwischen 1 und 2 eine Differenz von 7,2%; für Zeiß-Ikon zwischen 3 und 4 eine Differenz von 4,4%.

Da die Bildung des salzsauren Hämatins aus Hämoglobin und Salzsäure durch eine stetige, also nicht sprunghaft fortschreitende chemische Reaktion

erzeugt wird, muß sich auch der Farbton der Meßlösung stetig ändern. Liest man nun den Hämoglobin-Wert z. B. am Zeiß-Ikon-Hämometer in Abständen von je 1 Minute laufend ab, so bekommt man daher eine Reihe ansteigender Hämoglobin-Werte. Bei völlig fehlerfreier Ablesbarkeit des Hämometers müßten die Hämoglobin-Werte ganz gleichförmig zunehmen. Bei graphischer Darstellung müßte der Zusammenhang zwischen Zeit und Hämoglobin-Wert also durch eine stetig ansteigende glatte Kurve dargestellt werden.



Hämoglobin-Werte bei 0,1 n-HCl.



Geschwindigkeit des Hämometeranstiegs in Prozent pro Minute.

Wie die Abbildung 1 a zeigt, liegen die tatsächlich abgelesenen Werte nur angenähert auf einer solchen Kurve. Die Abweichung von dieser Mittelwertkurve, die in Abbildung 1 a zwischen den einzelnen Meßpunkten hindurchgezogen wurde, stellt offenbar die Ablesefehler dar. Tabelle 3 zeigt die Größe dieser Fehler.

Tabelle III.

Minuten:	Fehler in %:
2	1,2
3	1,2
4	1,7
5	0,5
6	0,7
7	0,7
8	0,4
9	0,6
10	0,1
11	0,7
12	0,2
13	0,4
14	0,1
15	0,2

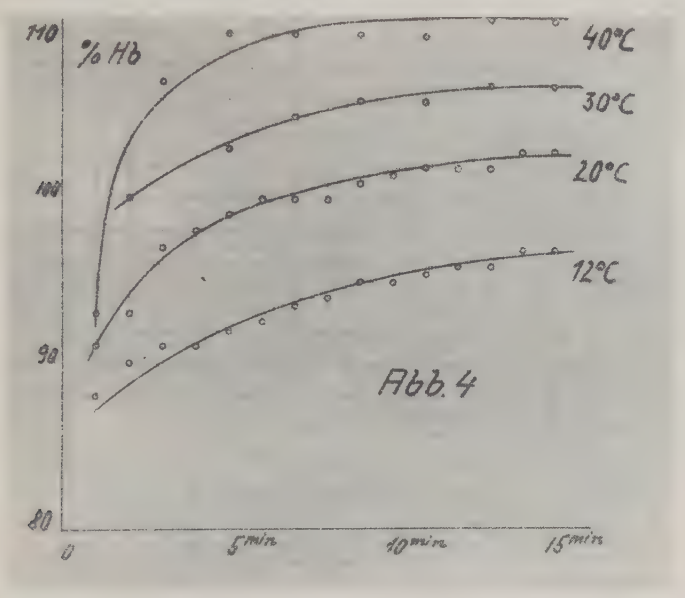
Nur im Anfang, wo die Reaktion und damit die Farbänderung sehr schnell verläuft, treten Fehler von 1,2% auf, von der 4. Minute ab werden 0,7% Fehler nicht mehr überschritten und im Mittel hat man nur mit 0,55% Ablesefehler zu rechnen.

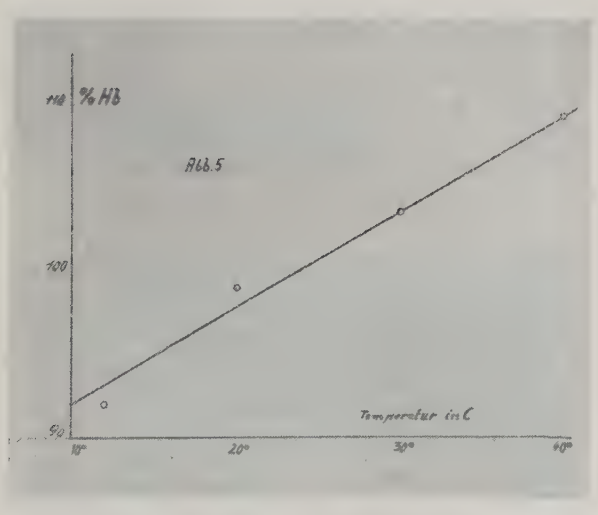
3. Einfluß der Temperatur der benutzten Lösungen auf den, nach einer bestimmten Zeit abgelesenen Hämoglobin-Wert.

Die Schnelligkeit chemischer Reaktionen ist bekanntlich stark temperaturabhängig. Da die Reaktion zwischen Hämoglobin und Salzsäure innerhalb der üblichen Ablesezeiten von 1—5 Minuten noch längst nicht das Ende erreicht hat, so ist zu erwarten, daß je nach Höhe der Lösungstemperatur nach diesen Zeiten verschieden hohe Hämoglobin-Werte abgelesen werden. Das beweisen auch die in der Kurve Abb. 4 dargestellten Hämoglobin-Messungen, die mit dem gleichen Blut und der gleichen Säure, aber bei verschiedenen Temperaturen vorgenommen wurden.

Zu den entsprechenden Messungen eignete sich vorzüglich das Instrument von Zeiß-Ikon insofern, als nicht für jede Ablesung eine neue Verdünnung hergestellt werden mußte, was leicht zu Fehlern geführt hätte, sondern die erste Probe fortlaufend weiter beobachtet werden konnte. Zur Herstellung verschiedener Meßtemperaturen wurden 4 Thermosflaschen mit Wasser von 12°, 20°, 30°, 40° C. aufgestellt, die Röhrchen des Zeiß-Ikon-Apparates mit der Blut-Salzsäuremischung gefüllt und hineingehängt, der Hämoglobin-Wert alle Minute abgelesen und die Röhrchen dann sofort wieder in die zugehörigen Flaschen gebracht. Die Wassertemperatur blieb während der Zeit des Versuchs dieselbe. Die Röhrchen wurden nur für wenige Sekunden den Wasserbädern zur Ablesung entnommen. Aus den Kurven Abb. 4 ist zu ersehen, daß die Reaktion bei 12° extrem langsam ansteigt und nach 15 Minuten erst den Wert erreicht, den die Reaktion bei 20° schon nach 3 Minuten erreicht hat. Die Werte bei 30° liegen erheblich über den 20°-Werten. Nach 15 Minuten ist ein Wert von 107% erreicht gegenüber 103% bei 20°. Bei 40° steigt die Kurve sehr steil auf 110% an, um dann fast horizontal zu verlaufen.

5 Minuten nach Beginn der Reaktion zeigten die Lösungen Hämoglobinwerte von 92% bei 12° C, 99% bei 20° C, 103,5% bei 30° C und 109,4% bei 40° C. In graphischer Darstellung zeigt Abbildung 5 das Ergebnis:





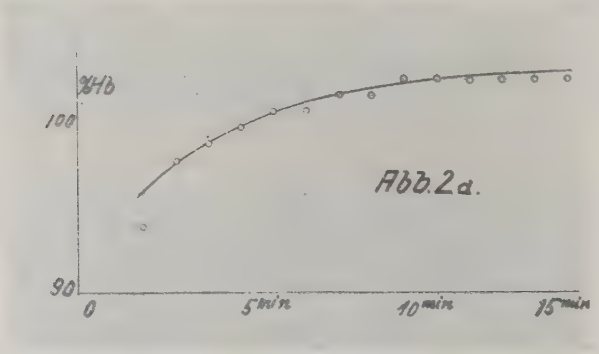
Geschwindigkeit des Hämometeranstiegs pro Grad C der Lösungstemperatur.

Aus der Abb. 5 geht hervor, daß jeder Grad Celsius der Lösungstemperatur bereits rund 0,6% Änderung des abgelesenen Hämoglobin-Wertes erzeugt. Dieser Wert wurde auch bei wiederholten Messungen immer wieder gefunden. Bei vergleichenden Messungen ist also Konstanz der Lösungstemperatur von ganz entscheidender Wichtigkeit.

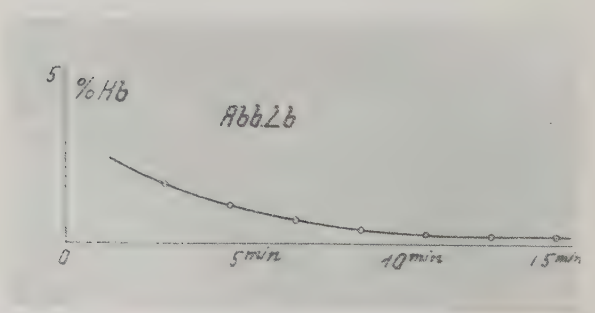
Natürlich kann man die Messung auch bei beliebiger Temperatur vornehmen und nachträglich alle Werte auf eine bestimmte Normaltemperatur von z. B. 20° C umrechnen. Hierfür ist es dann aber wichtig, den Temperaturkoeffizienten möglichst genau zu kennen.

4. Einflüsse der Salzsäure-Konzentration auf den Hämoglobin-Wert.

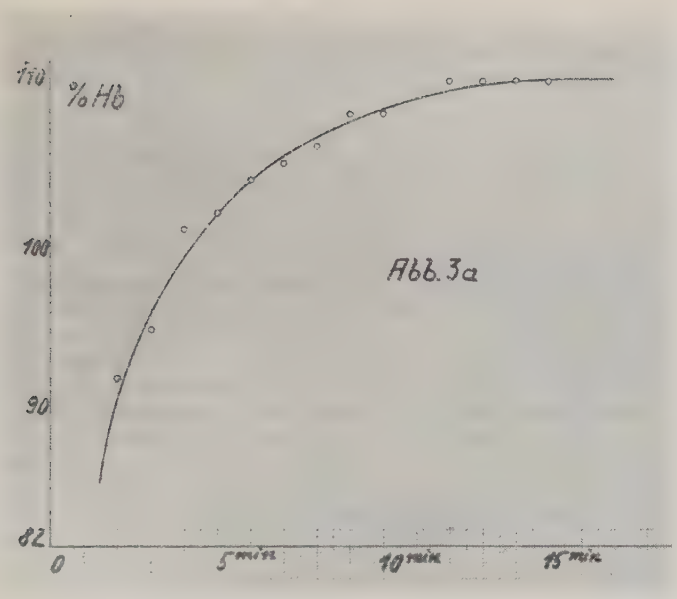
Es kann vorkommen, daß sich die Konzentration der benutzten Salzsäure durch längeres Stehen ändert, insbesondere ist damit zu rechnen, daß die Säure schwächer wird. Es wurden daher 3 Pipetten aus dem gleichen Blutstropfen gefüllt und die Reaktion einmal mit 0,1 n-HCl, einmal mit 0,05 n-HCl und mit 0,5 n-HCl angesetzt und fortlaufend jede Minute mit Zeiß-Ikon abgelesen. Bei der letzten hohen Konzentration blieb trotz kräftigen Schüttelns etwas Blut-Salzsäure in der Pipette zurück. Die Abbildungen 1 a und b bis 3 a und b zeigen das Ergebnis.



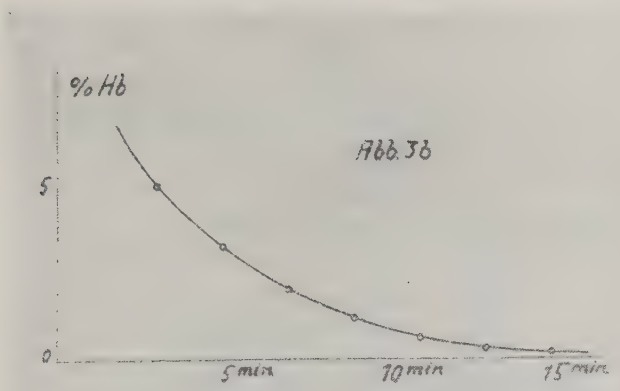
Hämoglobin-Werte bei 0,05 n-HCl.



Geschwindigkeit des Hämometer-Anstiegs in Prozent pro Minute.



Hämoglobin-Werte bei 0,5 n-HCl.



Geschwindigkeit des Hämometer-Anstiegs in Prozent pro Minute.

Nach 5 Minuten wurden lt. Abb. 1 a und 2 a 99,9% bzw. 100,5% Hämoglobin gemessen, der Unterschied beträgt also nur 0,6%. Selbst die 5 mal stärkere Säure (Abb. 3 a) ergab nur 102% Hämoglobin, also 2% Abweichung. Die praktisch vorkommenden Änderungen der Säurekonzentration, die be-

stimmt nie derartige Werte erreicht, dürfte also belanglos sein. Trotzdem sollte es selbstverständlich sein, daß zu Hämoglobin-Bestimmungen stets einwandfreie Säure benutzt wird.

5. Tagesschwankungen.

Von den obigen physikalischen und chemischen Einflüssen, wie Temperatur, Salzsäurekonzentration und Ablaufzeit der Reaktion, alles Bedingungen, deren Regulierung der Untersucher vollkommen in der Hand hat, sind nun jene abzutrennen, denen der menschliche Organismus, d. h. in diesem Falle die zu untersuchende Person unterworfen ist.

Wie Marx u. A. in zahlreichen Versuchen festgestellt haben, schwankt der Hämoglobin-Spiegel dauernd in geringem Maße, abhängig von den Plasmaverschiebungen im Organismus. Allerdings folgt bald darauf, meist schon nach einer Stunde, eine Rückkehr zum Ausgangswert. So fand er in seinem Trinkversuch typische Kurven mit meist 2maligem Abfall, auch bei der gewöhnlichen Trinkmenge über den Tag verteilt zeigte die Hämoglobin-Kurve den typischen Verlauf. Nach kurzdauernder Stauung der Extremität, aus dem Blut entnommen wurde, fand er regelmäßig ein kurzes Absinken der Hämoglobin-Werte. Ebenso sanken die Werte während eines warmen Bades, während sie umgekehrt im kalten Bad anstiegen. Immer aber erfolgte bald darauf der Ausgleich zum Ausgangspunkt, Daueranstieg oder -Abfall wurde nicht beobachtet. Marx erklärt alle diese Vorgänge aus dem Plasmastrom vom Blut ins Gewebe und umgekehrt, der so zu einer Bluteindickung oder -Verdünnung führt.

Hier sollen zunächst die auch von Marx angegebenen Tagesschwankungen bestimmt werden. Gemessen wurde jede Person an 2—3 verschiedenen Tagen, und zwar morgens nüchtern (mo), mittags (mi) und abends (ab) vor dem Essen.

Tabelle IV.

Person	Tageszeit			größte Hämoglobin-Differenz %
	mo	mi	ab	
a	113	107	109	10
	111	101	107	
b	97	96	100	4
	95	94	97	
c	104	101	100	4
	98	100	100	
	100	101	105	
d	87	85	79	8
	82	82	82	
e	105	111	107	6
	101	104	95	
f	86	91	89	5
	87	82	84	
g	97	92	99	7
	96	90	94	
	99	94	99	
Mittelwert:	97,5%	95,5%	96,3%	7,2%

Wie die Tabelle 4 zeigt, betragen die Tageschwankungen bei einzelnen Personen bis zu 10%, im Mittel 7,2%. Mit derartigen Unterschieden der Einzelmessung muß also gerechnet werden, wenn die Hämoglobin-Messung zu verschiedenen Tageszeiten vorgenommen wird. In diesen Zahlen sind allerdings der Ablesefehler und ein gewisser Temperaturfehler enthalten. Letzterer wird mit gut 2% veranschlagt. Bei Korrektur desselben hat man im Mittel nur mit etwa 5% Maximaldifferenz zu rechnen.

6. Einfluß körperlicher Anstrengung auf den Hämoglobin-Wert.

Weiter mußte untersucht werden, welche Änderungen des Hämoglobin-Spiegels durch körperliche Anstrengung zustandekommen, da auch in der Praxis oft die Messung im Anschluß an eine solche vorgenommen wird. Dazu wurde morgens nach der Hämoglobin-Messung eine halbstündige anstrengende Radfahrt gemacht, die bei der Versuchsperson zu starkem Schweißausbruch führte. Daran anschließend wurde 3 mal halbstündlich, am Abend und am nächsten Morgen gemessen. Die Werte waren folgende:

Tabelle V.

Zeit:	Hämoglobin %:	
9^{00} Uhr	99	Start 10^{35}
11^{45} Uhr	104	
12^{15} Uhr	103	
12^{45} Uhr	100	

Am Abend des selben Tages 19 Uhr: 101%.

Am nächsten Morgen 9 Uhr: 99%.

Es war hier allerdings ein Anstieg von 5% erfolgt, der außerhalb des Fehlerbereiches liegt, im Laufe des Tages aber zurück ging und am nächsten Morgen den Ausgangswert wieder erreichte.

Abschätzung des möglichen Gesamtfehlers.

Aus Tabelle 1 folgte, daß die Einzelmessung bei genau eingestellter Säure und konstanter Temperatur mit einem durchschnittlichen Fehler von $\pm$ 2% behaftet ist.

Dieser stellt die Summe dar aus 3 Einzelfehlern, nämlich:

1. Ungenaue Ablesung des Instrumentes.
2. Fehler bei der Pipettierung.
3. Fehler durch Schwankungen des Hämoglobingehaltes im Blut bei unmittelbarer aufeinanderfolgender Blutentnahme.

Zu diesen 3 Fehlern ist bei leidlich richtig eingestellter Säure noch 4. der Temperaturfehler zu addieren. Dieser beträgt bei Annahme einer Temperaturschwankung von $\pm 3^{0}$ C $\pm$ 2%.

5. Kommt die Tagesschwankung mit 5% und

6. eine Schwankung durch mäßige Anstrengung von etwa 3% hinzu (vergl. 6.).

Daraus folgt ein mittlerer Fehler von $\pm$ **6,5**%.

Wird die Messung stets morgens nüchtern ohne abnorme Anstrengung des Patienten durchgeführt, so bleiben nur die Fehler 1—4, aus denen sich ein mittlerer Fehler von ± 2,9% errechnet, der bei Korrektur des Temperaturfaktors auf ± 2% sinkt.

Soll eine Hämoglobin-Vermehrung oder -Verminderung festgestellt werden, so sind dazu 2 Messungen erforderlich (z. B. vor und nach Lichtbestrahlung), deren jede mit obigem Fehler behaftet ist. Der Fehler der Differenz ist dann bei

2,9% Einzelfehler = 4,0%,
2,0% Einzelfehler = 2,9%.

Diskussion der Arbeit von Möhring und Witte.

Die vorstehende Abschätzung des Fehlers ergibt für eine Hämoglobin-Differenzmessung, daß dieser bei der Einzelperson nicht größer als ± 2% ist, wenn die Messungen stets zu gleichen Tageszeiten vorgenommen werden. Bei Vermehrung der Zahl der Versuchspersonen sinkt dieser Fehler mit der Quadratwurzel aus der Zahl der Versuchspersonen. Der so erzielte Fehler ist ganz erheblich kleiner als die von Möhring beobachteten durchschnittlichen Hb-Differenzen. Errechnet man unmittelbar aus den Möhring'schen Messungen den mittleren Fehler, so ergibt sich, daß bei den gesunden Versuchspersonen die beobachtete Hämoglobindifferenz größer ist als der 7fache mittlere Fehler, bei den Kranken, daß er immerhin größer ist als der 2,5-fache mittlere Fehler. Die Möhring'schen Messungen müssen daher als statistisch gesichert gelten.

B. Untersuchung der Wirkung von Wärmereizen auf den Hämoglobin-Spiegel.

Da die Ursache des Hämoglobin-Anstiegs nach Bestrahlungen mit infrarotem und sichtbarem Licht nicht klar ist, sollte nun versucht werden, ob ein solcher auch nach einfacher Wärmebehandlung auftritt. Derartige Versuche beschrieben auch Marx und a., die die Plasmaverschiebungen z. B. während warmer und heißer Bäder untersuchten.

Es kam ihnen aber darauf an, die Veränderungen während dieser Vorgänge zu beobachten und zu klären. Immer wieder fanden sie binnen weniger Stunden die Rückkehr zum Ausgangswert. Dasselbe galt für Licht- und Luftbäder. Eine bleibende Veränderung bzw. Steigerung des Hämoglobinwertes wurde in keinem Fall festgestellt. Für uns war es wichtig zu untersuchen, wie sich das Hämoglobin kurz nach der Behandlung und vor allem in den folgenden Tagen verhielt.

1. Wirkung einer Kurzwellenbehandlung auf den Hämoglobin-Wert.

Um einen Einfluß der Kurzwellen auf den Hämoglobin-Wert zu prüfen, wurden mehrere Personen bestrahlt, und zwar 20 Minuten Thorax im Abstand von 2 Tagen. Es wurde jedesmal vor und nach der Kurzwellenbestrahlung zur selben Tageszeit die Hämoglobin-Messung vorgenommen. Es ergaben sich z. B. folgende Werte:

Tabelle VI.

am 11. 4. 101%, dann 20 Minuten Kurzwellen, nachher 102%,
am 13. 4. 100%, dann 20 Minuten Kurzwellen, nachher 99%,
am 15. 4. 101%, dann 20 Minuten Kurzwellen, nachher 102%,
am 17. 4. 101%, dann 20 Minuten Kurzwellen, nachher 101%,
4 Tage später,
am 21. 4. 101%,
nach weiteren 3 Tagen 102%.

Die Schwankungen, deren größte 3% ist, liegen alle innerhalb der Fehlerbreite, dasselbe Ergebnis fand sich auch bei anderen Versuchspersonen; wesentliche Änderungen konnten nicht festgestellt werden, auch 8 Tage nach der letzten Bestrahlung war der Hämoglobingehalt derselbe.

2. Heiße Bäder.

Eine zweite Form der Wärmeapplikation, heiße Bäder von halbstündlicher Dauer bei 40° C Wassertemperatur in Abständen von 2 Tagen brachte folgende Ergebnisse:

Tabelle 7.

11. 4. 9^{30} Uhr 99%, darauf von 11^{05}—11^{35} ein Bad von 40° C.
11. 4. 11^{50} Uhr 100%
12^{10} Uhr 99%
12. 4. 99%
13. 4. 9^{30} Uhr 98%, darauf von 11^{50}—12^{20} ein Bad von 40° C.
12^{30} Uhr 98%
13^{00} Uhr 95%
14. 4. 99%
15. 4. 9^{30} Uhr 102%, darauf von 9^{35}—10^{05} ein Bad von 40° C.
10^{10} Uhr 102%
10^{40} Uhr 100%
16. 4. 10^{40} Uhr 99%
17. 4. 9^{30} Uhr 100%, darauf von 11^{15}—11^{45} ein Bad von 40° C.
11^{55} Uhr 98%
12^{25} Uhr 97%
18. 4. 99%

Wie schon erwähnt, kam es bei beiden Versuchen nicht auf die Schwankungen während des Versuches an, sondern es sollte die praktisch greifbare Wirkung ermittelt werden. Es fand sich auch bei dem Bäderversuch keine bleibende Hämoglobin-Veränderung, insbesondere keine Steigerung. Wenn auch durch diese Versuche die Frage keineswegs erschöpfend beantwortet ist, so ist doch zu erkennen, daß der Organismus wohl fest an seinem ihm eigenen Normalwert hält.

Während die heißen Bäder in ihrer Wirkung etwa einer schweren körperlichen Arbeit mit Schweißausbruch gleichkommen, stellt die Kurzwellendiathermie mit ihrer Tiefenwirkung eine unphysiologische Durchwärmung dar, aber auch ihr folgt keine nennenswerte Reaktion. Der Organismus gleicht also wohl derartige Einwirkungen teils durch Speicherung der Erythrozyten in den Depots, teils durch Flüssigkeitsverschiebung von der Blutbahn ins Gewebe bald wieder aus.

C. Bestrahlungen von Carzinom-Patientinnen mit der Lampe nach Lönne und Witte und deren Wirkung auf den Hämoglobin-Spiegel.

Es waren nun von Witte und Möhring durch Bestrahlung mit infrarotem und sichtbarem Licht bleibende Hämoglobin-Steigerungen von durchschnittlich 6,7% erzielt worden, einer Zahl, die, wie nachgewiesen werden konnte, weit über der gefundenen Fehlerbreite liegt. Diese Versuche wurden z. T. an Gesunden, z. T. an Kranken, ausgenommen krebskranken Personen, vorgenommen. Es lag nun nahe zu untersuchen, welchen Einfluß derartige Bestrahlungen auf Carcinom-Patienten haben, deren Blutfarbstoffgehalt unter den Normalwert gesunken ist, oder aber zu sinken droht, und die einer Röntgen-Radiumbehandlung unterworfen werden. Die Ergebnisse der Literatur über die Einwirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Blutbild, insbesondere auf den Hämoglobin-Gehalt sind recht verschiedene. Während früher mit der sogenannten Einzeitbestrahlung, bei der an einem Tage eine sehr hohe Dosis gegeben wurde, wohl immer ein starkes Absinken des Hämoglobins erzielt wurde, wird bei der heute üblichen verzettelten Dosierung nach den Literatur-Angaben zwar auch meist eine Verminderung beobachtet, aber nicht mehr in dem Maße wie früher. Bei den von uns beobachteten Fällen handelte es sich aber durchweg um inoperable, meist schon allgemeingeschädigte Patientinnen, denen die Bestrahlung neben der Heilwirkung eine schwere zusätzliche Belastung bedeutete. Es handelte sich bei allen 24 Versuchspersonen um frische, bisher unbehandelte Fälle, in der Mehrzahl von Portio-Carcinom.

Alle wurden mit der kombinierten Röntgen-Radium-Bestrahlung behandelt, 12 von ihnen wurden zusätzlich mit infrarotem und sichtbarem Licht täglich 30 Minuten lang bestrahlt. Es wurden bei allen Patientinnen 3 Hämoglobin-Messungen gemacht, und zwar vor dem Beginn der Röntgen-Behandlung, in der Mitte der Bestrahlungskur und nach der letzten Bestrahlung. Die Hämoglobin-Bestimmung erfolgte stets zur selben Tageszeit bei Bettruhe. Die angegebenen Werte sind jeweils der Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messungen.

Tabelle VIII.
Hämoglobin-Werte in % bei Lichtbestrahlung.

Patientin	vor	Mitte der Behandlung	nach	endgültige Differenz
A	92	89	88	— 4
B	86	79	80	— 6
C	68	72	66	— 2
D	38	45	50	+ 12
E	71	62	67	— 4
F	80	76	73	— 7
G	88	93	95	+ 7
H	106	94	91	— 15
I	82	85	81	— 1
K	95	88	92	— 3
L	82	80	82	0
M	97	90	91	— 6

Tabelle IX.
Hämoglobinwerte in % ohne Lichtbestrahlung.

Patientin	vor	Mitte der Behandlung	nach	endgültige Differenz
a	65	70	73	+ 8
b	78	62	64	— 14
c	105	99	94	— 11
d	74	65	62	— 12
e	81	80	75	— 6
f	79	73	70	— 9
g	84	67	73	— 11
h	88	85	80	— 8
i	71	65	65	— 6
k	84	74	73	— 11
l	88	85	80	— 8
m	53	52	50	— 3

Wie die Tabellen 8 und 9 zeigen, sind die Anfangswerte der einzelnen Patientinnen recht verschieden, im Ganzen ähneln sich beide Tabellen jedoch weitgehend. Jede weist eine Patientin mit sehr niedrigem Hämoglobinwert (D u. m) und eine mit extrem hohem (H u. c) auf.

Analog der klinischen Beobachtung des Allgemeinzustandes der Patientinnen, der bei fast allen während der Bestrahlungsdauer schwankte, fanden sich auch wechselnde Hämoglobinwerte. Wenn auch einige der Patientinnen, eine auch ohne die zusätzliche Lichtbestrahlung, sofort durch Hebung des Allgemeinbefindens auf die Bettruhe und Strahlenbehandlung reagierten, wurde doch die Mehrzahl in der ersten Hälfte der Behandlung recht elend, was sich im Absinken des Hämoglobin-Gehaltes dokumentiert. Bei manchen von ihnen trat dann in der zweiten Hälfte eine Besserung und gleichzeitig ein Hämoglobin-Anstieg ein, vor allem bei denen der Tabelle 8. Im allgemeinen aber war am Ende der Behandlung ein Hämoglobin-Defizit zu konstatieren.

Wie aus dem errechneten jeweiligen endgültigen Defizit zu sehen ist, zeigt aber Tabelle 8 im ganzen geringere Abnahmen als Tabelle 9, der Mittelwert des Hämoglobin-Defizits ist für

Tabelle 8 = — 2,4% ± 1,98%,
Tabelle 9 = — 7,6% ± 1,67%.

Die Differenz beider Ergebnisse ist durch den zweifachen mittleren Fehler gesichert. Der fast durchweg auftretende Abfall des Hämoglobins ist bei den Lichtbestrahlten also anscheinend erheblich geringer, als bei den übrigen, da hier zwei entgegengesetzte Komponenten wirken, einmal die zerstörende der Röntgen-Radiumstrahlen, zum anderen die aufbauende des sichtbaren Lichtes. Im besten Falle findet eine Kompensation statt, meist aber überwiegt der schädigende Faktor der Röntgen-Radium-Bestrahlung. Dieses Ergebnis muß jedoch mit allem Vorbehalt mitgeteilt werden, da unser Versuchsmaterial noch recht klein ist und die Hämoglobin-Werte auch noch längere Zeit nach der Bestrahlung kontrolliert werden müßten. Bei unseren Versuchen war das nicht möglich, da die Kranken nach Beendigung der Bestrahlung sofort die Klinik verließen.

Zusammenfassung.

Wie die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, läßt sich der mittlere Fehler einer Hämoglobinmessung in der Praxis auf $\pm 2\%$ senken, wenn alle jene Fehlerquellen vermieden werden, die durch Nichteinhalten der Ablaufzeit der Reaktion zwischen Blut und Salzsäure, durch Schwankungen der Temperatur der benutzten Lösungen und endlich durch körperliche Anstrengung entstehen. Die Konzentration der benutzten Salzsäure ist ohne nennenswerten Einfluß.

Dieser bleibende mittlere Fehler von $\pm 2\%$ läßt sich unter den Bedingungen der Praxis wohl schwerlich beseitigen, entsteht er doch durch ganz geringe Fehler bei der Pipettierung, durch physiologisch bedingte Ablesefehler und durch die dauernden geringen Schwankungen des Hämoglobin-Gehalts im Blut. Für vergleichende Hämoglobin-Messungen ist es wichtig, die Tagesschwankungen zu beachten, die bis zu 10% erreichen können. Hierfür muß also immer zur selben Tageszeit, am besten morgens, nüchtern gemessen werden.

Die Untersuchung der Wirkung von Wärmereizen auf den Hämoglobin-Spiegel ergab keine dauernden Veränderungen, besonders keine Steigerung. Es müssen also wohl die von Möhring und Witte beobachteten Hämoglobin-Steigerungen, nach Bestrahlungen mit sichtbarem und infrarotem Licht die auf Grund der vorangehenden Bestimmung des mittleren Fehlers als statistisch gesichert gelten müssen, auf einem spezifischen Lichtreiz beruhen. Auch bei Carcinomkranken war deutlich eine Wirkung der Lichtbestrahlung zu konstatieren, insofern als die im Laufe der Röntgen-Radium-Behandlung durchweg auftretende Abnahme des Blutfarbstoffs bei den Bestrahlten erheblich geringer war als bei den Nichtbestrahlten.

Um ein endgültiges Ergebnis zu bekommen, müßte aber ein größeres Versuchsmaterial und dieses besonders noch längere Zeit nach der Röntgen-Radium-Behandlung beobachtet werden.

Zum Schluß meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Martius für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Witte für die Anregungen und die mir freundlichst gewährte Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Literatur.

Authenrieth u. Dorner: Über die Darstellung von Oxyhämoglobin aus Menschenblut und seine Bestimmung in absoluten Mengen. Münch. med. Wo. Schr. 1925, Nr. 48, S. 2043.

Authenrieth und Königsberger: Über ein neues Kolorimeter und dessen Verwendung zur Bestimmung von Blutfarbstoff, Eisen, etc. Münch. med. Wo.Schr. 1910, Nr. 19, S. 998.

Bormann: Das Blutbild unter Radium- und Röntgenstrahlen. Archiv f. Gyn. 1919, Bd. III, S. 139.

Heim: Blutveränderungen bei der Großfelderbestrahlung. Strahlentherapie, 1922, Bd. 116, S. 291.

Helmholtz: Handbuch der physiologischen Optik. Bd. II, § 21, Von der Intensität der Lichtempfindung.

Holthusen: Immunität, Serologie, Hämatologie und Strahlentherapie.

Marx: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen.

Möhring und Witte: Über den Einfluß des sichtbaren und infraroten Lichtes einer neuen Bestrahlungslampe auf das Blutbild des Menschen. Strahlentherapie Bd. 60, 1937, S. 142—151.

Schulten: Lehrbuch der klinischen Hämatologie, Thieme 1939.

— Zur Hämoglobinbestimmung. Münch. med. Wo.Schr. 1933, Nr. 26, S. 1017.

Seitz und Wintz: Unsere Methode der Röntgen-Tiefentherapie und ihre Erfolge. Strahlentherapie, 1920, Ergbd. V.

Siegel: Die Veränderungen des Blutbildes nach gynäkologischen Röntgen-, Radium- und Mesothoriumbestrahlungen und ihre klinische Bedeutung. Strahlentherapie, 1920 Bd. II, S. 64.

Zumpe: Die Veränderung des Blutbildes und ihre prognostische Bewertung in der Strahlentherapie des Carcinoms. Strahlentherapie, 1921, Bd. XII, S. 696.

Lebenslauf.

Als Tochter des verstorbenen Oberstudienrats Prof. Hermann Kalmus und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Heinemann wurde ich am 2. VI. 1915 in Halberstadt geboren. Ich besuchte dort die Deutsche Oberschule für Mädchen und legte Ostern 1933 die Reifeprüfung ab. Die vorklinischen Semester studierte ich in Innsbruck, dann in Königsberg und Freiburg, wo ich die medizinischen Vorprüfungen ablegte. Die klinischen Semester belegte ich in Kiel und Göttingen, wo ich Dezember 1938 das medizinische Staatsexamen bestand. Das praktische Jahr begann ich an der Universitäts-Frauenklinik Göttingen und bin jetzt auf der Chirurgischen Abteilung des Salvator-Krankenhauses in Halberstadt tätig.

Druck: Carl Nieft, Spezialwerkstätten für wissenschaftliche Arbeiten, Bleicherode am Harz